

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-53359

(43) 公開日 平成7年(1995)2月28日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/05	A B F	9454-4C		
	A B E	9454-4C		
31/015	A B M	9454-4C		
31/085	A C D	9454-4C		
31/12	A E D	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

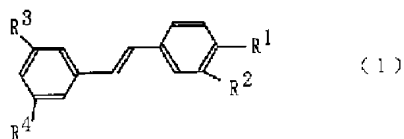
(21) 出願番号	特願平6-118098	(71) 出願人	000000918 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
(22) 出願日	平成6年(1994)5月31日	(72) 発明者	村瀬 孝利 栃木県芳賀郡市貝町市塙4594 城見寮
(31) 優先権主張番号	特願平5-140654	(72) 発明者	長谷 正 栃木県宇都宮市兵庫塚3-3-19
(32) 優先日	平5(1993)6月11日	(72) 発明者	渋谷 祐輔 茨城県西茨城郡岩瀬町明日香2-11 1-A
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	西澤 義則 栃木県宇都宮市刈沼町251-33
		(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸 (外3名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リポキシゲナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【構成】 次の一般式 (1)

【化1】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同一又は異なってもよく、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基又はアルカノイルオキシ基を示す) で表わされるピセアタンノール又はその誘導体を有効成分とするリポキシゲナーゼ阻害剤、抗アレルギー剤、及び抗炎症剤。

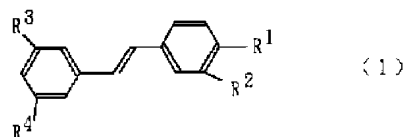
【効果】 優れたリポキシゲナーゼ阻害作用を有し、抗炎症剤、抗アレルギー剤等として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次の一般式 (1)

【化 1】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同一又は異なってもよく、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基又はアルカノイルオキシ基を示す) で表わされるピセアタンノール又はその誘導体を有効成分とするリポキシゲナーゼ阻害剤。

【請求項 2】 請求項 1 記載のピセアタンノール又はその誘導体を有効成分とする抗アレルギー剤。

【請求項 3】 請求項 1 記載のピセアタンノール又はその誘導体を有効成分とする抗炎症剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗炎症剤及び抗アレルギー剤として有用なリポキシゲナーゼ阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、食生活や生活環境の変化、及び大気汚染等の公害の発生に伴い、気管支喘息や花粉症等のアレルギー性疾患患者が増加し大きな社会問題となりつつある。

【0003】 このうち、喘息は気道過敏性の高い患者が気道に対する外界からのアレルギー性或非特異的な刺激によって血管透過性の亢進や気管支平滑筋の収縮、分泌亢進等を惹起し、呼吸困難を引き起こし、重度の場合は死に至る疾病である。現在喘息の治療薬としては薬物療法、転地療法、減感作療法、心理療法などが行われているが、未だ十分な治療効果を奏する方法は確立されていない。喘息治療薬としてはステロイド剤や抗ヒスタミン剤などが用いられているがそれらには重篤な副作用があるためその克服が重要な課題となっている。

【0004】 近年喘息に対する基礎研究が進むにつれ、アラキドン酸代謝系のうち特にリポキシゲナーゼ系代謝物が喘息の病態において重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。

【0005】 このアラキドン酸は種々の刺激に応じて細胞膜から遊離される炭素数 20 の不飽和脂肪酸でそれは更にシクロオキシゲナーゼ系によりプロスタグランジン類へ、リポキシゲナーゼ系によりロイコトリエンや HETE (ヒドロキシエイコサテトラエン酸) 類へと代謝され、各代謝物は種々のアレルギー性疾患や炎症性疾患に深く関与していることが知られている。

【0006】 また皮膚病の一種である乾せんは表皮の増殖と炎症性細胞の浸潤をきたす難治性の慢性炎症性角化症である。乾せん発症の原因は未だ明らかにされてい

2

いが、病変部でリポキシゲナーゼ系代謝物のロイコトリエンや HETE 類の量が増大していたことなどより、乾せんの病変形成とアラキドン酸代謝異常の関連が強く示唆されている。

【0007】 従って、アラキドン酸代謝物は、種々のアレルギー性疾患及び炎症性疾患において極めて重要な役割を果たしていると考えられ、このアラキドン酸の代謝酵素であるリポキシゲナーゼは、主要な代謝酵素であることから、この酵素を阻害する物質は、上記の種々の疾患の治療に有用であると考えられる。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】 従って本発明の目的は、種々のアレルギー性疾患及び炎症性疾患の治療に有用なリポキシゲナーゼ阻害剤を提供することにある。

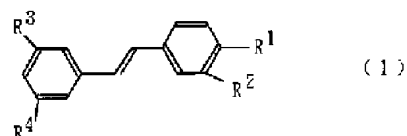
【0009】

【課題を解決するための手段】 斯かる実情に鑑み、本発明者らは、リポキシゲナーゼ阻害作用を有する物質を得るべく鋭意研究を重ねた結果、従来、抗カビ、抗菌活性 (Chem. Pharm. Bull. 32 (1) 213-218 (1984))、ラット肥満細胞からのヒスタミン遊離の阻害作用 (Chem. Pharm. Bull. 39 (12) 3276-3278 (1991)) を有することが知られていたカヤツリ草科のカヤツリ草 (Cyperus microiria) に含まれるピセアタンノール及びその誘導体がリポキシゲナーゼ阻害作用を有することを新たに見出し本発明を完成した。

【0010】 すなわち本発明は、次の一般式 (1)

【0011】

【化 2】



【0012】 (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同一又は異なってもよく、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基又はアルカノイルオキシ基を示す) で表わされるピセアタンノール又はその誘導体を有効成分とするリポキシゲナーゼ阻害剤、並びにこれを有効成分とする抗アレルギー剤及び抗炎症剤を提供するものである。

【0013】 上記一般式 (1) 中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  で示されるアルキル基としては炭素数 1~6 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。また、アルコキシ基としては炭素数 1~6 の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、n

3

ーベンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基等が挙げられる。アルカノイル基としては炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖のアルカノイル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、*n*-ブタノイル基、イソブタノイル基、*n*-ペンタノイル基、*n*-ヘキサノイル基等が挙げられる。アルカノイルオキシ基としては炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖のアルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、イソブタノイルオキシ基、*n*-ブタノイルオキシ基、*n*-ペンタノイルオキシ基、*n*-ヘキサノイルオキシ基等が挙げられる。 $R^1 \sim R^4$  としては、水酸基、アルコキシ基、アルカノイルオキシ基が好ましい。

【0014】本発明の有効成分たるピセアタンノール又はその誘導体(1)は、公知の方法(Rev. Latinoamer. Quim. 18, 79-80 (1987), J. Nat. Prod., 50 (1), 36-40 (1987)など)で合成することができるが、ピセアタンノール(一般式(1)中、 $R^1 \sim R^4 = OH$ )はカヤツリ草から抽出することもできる。抽出の場合は、まずジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトン、メタノール、エタノール、ヘキサン、酢酸エチル、水より選ばれる溶媒から抽出する。次いで得られた抽出液から溶媒を留去して得られた残渣を、適宜メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒に溶解し、更に水、メタノール、エタノール、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサン、アセトン、ベンゼン等を溶出溶媒として、アンバーライトXAD-2、ダイアイオンHP-20、TSKゲルHW-40等の親水性ポリマーやセファデックスLH-20等のセファデックス、逆相系シリカゲルやシリカゲル、セルロース等を担体に用いたカラムクロマトグラフィーに付し、薄層クロマトグラフィーなどで目的成分を確認しながら分画することにより目的物を得ることができる。また、場合によりベンゼン、エーテル、ヘキサン、アセトン、メタノール、エタノール、水等の適当な溶媒を用いて再結晶することにより精製してもよい。

【0015】ピセアタンノール又はその誘導体(1)は、そのまま又は慣用の製剤単体と共に動物及び人に投与することができる。この投与量は、患者又は動物の年齢、性別、疾患の程度等により適宜決定すればよいが、通常1日当たり体重1kgにつき0.002~20mg、特に0.05~5mgの範囲とすることが好ましい。

【0016】また、ピセアタンノール又はその誘導体(1)の投与形態は特に制限はなく、必要に応じて適宜選択することができ、剤型も錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤、軟膏等の非経口剤の中から適宜選択することができる。

【0017】錠剤の形態にする場合は、担体としては、この分野で公知のものを広く使用できる。これには、例えば澱粉、乳糖、ショ糖、カルボキシメチルセルロー

4

ス、コーンスターチ、無機塩類、尿素等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセライド、澱粉、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；ラウリル硫酸ナトリウム、第4級アンモニウム塩等の吸収促進剤；グリセリン、澱粉等の保湿剤；澱粉、乳糖、カオリン、ペントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；ステアリン酸塩、ホウ酸末、精製タルク、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が挙げられる。更に錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶包錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0018】丸剤の形態にする場合には、担体としてはこの分野で公知のものを広く使用でき、これには、例えば澱粉、乳糖、ブドウ糖、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が挙げられる。

【0019】坐剤の形態にする場合は、担体としてはこの分野で公知のものを広く使用でき、これには例えばカカオ脂、ゼラチン、ポリエチレングリコール、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、半合成グリセリド等を挙げることができる。

【0020】注射剤として調製する場合は、液剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが望ましく、これら液剤、懸濁剤及び乳剤の形態にする場合は、希釈剤としては、この分野において慣用されているものを利用することができる。例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレン化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。尚、この場合等張性の水溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖、グリセリン等を医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤や他の医薬品を医薬製剤中に含有せしめてもよい。

【0021】また、本化合物を噴霧剤の形態にする場合には、分散剤及び噴射剤はこの分野で公知のものを広く使用でき、分散剤としては例えば大豆レシチン、卵黄レシチン類、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の脂肪酸、ソルビタントリオレート、ソルビタンモノオレート等のソルビタン類等を用いることができる。また噴射剤として例えばフレオン11、フレオン12、フレオン

114等の通常不燃性液化ガスを用いることができる。

【0022】本化合物を軟膏の形態にする場合にもこの分野で公知のものを広く使用でき、例えば水、エタノール、イソプロピルアルコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、ソルビトール、ポリビニルアルコール等の多価アルコール、動物性油脂、植物性油脂、鉱物油、硬化油、ミツロウ等のワックス、液状パラフィン、パラフィンロウ等の高級炭化水素、ステアリン酸等の脂肪酸、乳化剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤といった界面活性剤、キサンタンガム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー等の水溶性高分子化合物等を使用することができる。また、色素、保存剤、香料等も必要に応じて配合してもよい。

【0023】ピセアタンノール及びその誘導体(1)が医薬製剤中に配合されるべき量としては特に限定されず、広範囲に適宜選択されるが、通常医薬製剤中0.001~70重量%、好ましくは0.1~30重量%である。

【0024】上記医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、その他の条件、患者の程度に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤の場合には経口投与される。また注射の場合には単独であるいはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。また噴霧剤の場合には口又は鼻より噴霧して気管支へ投与される。軟膏の場合には直接病変部位へ塗布される。

【0025】

【実施例】以下、実施例、製造例、試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0026】製造例1

乾燥カヤツリ草(Cyperus microiria)(重量1kg)を粉碎し、メタノール11で抽出する。抽出液は減圧濃縮した後、酢酸エチル-水で液-液分配し、得られた有機層は減圧濃縮後更にヘキサン-90%メタノールで分配する。90%メタノール層を濃縮乾固後(16g)シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-200)に供し、クロロホルム-メタノール系で溶出した。クロロホルム:メタノール=9:1溶出部を集め、更に高速液体クロマトグラフィー(ODS;アセトニトリル:3%酢酸水=2:3)に供し、60mgのピセアタンノールを得た。

【0027】試験例1

ラット好塩基性白血病細胞株(Rat Basophilic Leukemia Cell:RBL-1)をD-PBS(+)に浮遊させる。プラスチックチューブに各チューブ $2 \times 10^5$ 個の細胞をとり、種々の濃度のピセアタンノールと37℃で15分間インキュベートした後、カルシウムイオノフォアA23187(最終濃度2.5 $\mu$ M)を加えた。更に15分間インキュベートした後EDTA(最終濃度4mM)を加えて氷冷し、2000rpmで5分間遠心し、上清を分取した。次に上清に含まれるロイコトリエンC<sub>4</sub>(LTC<sub>4</sub>)とプロスタグランジンD<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>)をラジオイムノアッセイ法を用いて定量し、その産生阻害効果を評価した。その結果を表1に示す。

【0028】

【表1】

化合物a濃度 $\mu$ M	阻害率(%)	
	LTC <sub>4</sub>	PGD <sub>2</sub>
0	0	0
0.1	3	0
1	60	23
5	95	43
10	100	75

【0029】試験例2

正常ヒト多形核白血球を $4.0 \times 10^7$ 個/mlになるよう1mM-EDTA及び0.1%-ゼラチンを含む50mMリン酸緩衝液に浮遊させ、20kHzの超音波に30秒間さらして細胞を破碎し、10000Gで10分、105000Gで60分間遠心分離を行い、その上清を酵素標品とした。次に試験管に上記酵素と試験化合物(最終濃度10 $\mu$ M)をとり、37℃で10分間インキュベートした後、<sup>14</sup>Cで標識したアラキドン酸(0.1 $\mu$ Ci)を加え更に10分間反応させた。反応後、クエン酸を加え酸性にして酢酸エチルにより抽出し、濃縮後RI-HPLCに供し(ODSC<sub>18</sub>カラム250 $\times$ 4mm, MeCN:MeOH:H<sub>2</sub>O:AcOH=350:150:250:1,流速1.5ml/min)、5-HETE, 12-HETE, 15-HETEの放射活性を測定した。試験化合物を加えない場合のHETE量を100%としてリポキシゲナーゼ阻害活性を評価した。その結果を表2に示す。

【0030】

【表2】

化合物	式(1)中	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	リポキシゲナーゼ阻害活性		
						15-HETE	12-HETE	5-HETE
a	基	OH	OH	OH	OH	50	75	95
b		OH	OH	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	40	55	90
c		OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	35	45	76
d		OCOCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	5	5	31

【0031】以上の結果よりピセアタンノール又はその誘導体(1)の優れたリポキシゲナーゼ阻害作用が確認された。

#### 【0032】試験例3

正常ヒト繊維芽細胞を、10%FCSを含むDMEM培地に懸濁して12穴の培養プレートに播き、コンフルエントになった時点で血清を含まないDMEM培地に交換する。その24時間後に被験物質を含む培地に交換し、30分間培養後インターロイキン1 $\alpha$  (10ユニット/ml)を加えて更に6時間培養する。6時間後に培地を分取し、培地中に遊離されたプロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)を酵素免疫測定法により定量した。その結果を表3に示す。

【0033】

【表3】

化合物a濃度 $\mu$ M	阻害率(%)
0.1	0
1	45
10	91

【0034】一方、化合物a、b、c又はdをマウスに投与した場合300mg/kgの経口投与または200mg/kgの腹腔内投与でも死亡したマウスはいなかった。

#### 【0035】試験例4

ハートレー系白色モルモットの背部を毛刈りし、0.1%クロトン油を塗布して炎症を惹起させた。炎症惹起2時間前及び6時間後にサンプルとしてピセアタンノールのエタノール溶液(100mM)25 $\mu$ l/(1.5cm $\times$ 1.5cm)を塗布し、炎症惹起24時間後に紅斑の程度を判定した。判定は下記の日本皮膚科学会基準に準じて行った。その結果を図1に示す。

【0036】日本皮膚科学会基準

- 0 (ー) 反応なし。  
0.5 (±) 軽度又は部分的紅斑。  
1.0 (+) 明らかな全面紅斑。  
2.0 (++) 紅斑と浮腫。  
3.0 (+++) 紅斑と浮腫と小水泡。

【0037】

【表4】

	スコア
コントロール	0
クロトン油	2.0
クロトン油+ピセアタンノール	0.5

【0038】表4より、クロトン油誘導炎症モデルにおけるピセアタンノールの優れた抗炎症効果が確認された。

#### 【0039】試験例5

ハートレー系白色モルモットの背部を毛刈りし、100mMピセアタンノールのエタノール溶液(サンプル)25 $\mu$ l/(1.5cm $\times$ 1.5cm)を塗布した。2時間後に70%エタノールでサンプルを拭き取り、UVB(1.7mW/cm<sup>2</sup> $\times$ 9分)を照射し、その直後にサンプル25 $\mu$ l/(1.5cm $\times$ 1.5cm)を塗布した。UVB照射6時間後に再びサンプル25 $\mu$ lを塗布した。照射6時間後及び24時間後の時点で、試験例4と同様に紅斑の程度を判定した。その結果を表5に示す。

【0040】

【表5】

	スコア	
	6時間後	24時間後
コントロール	0	0
UVB	1.0	1.0
UVB+ピセアタンノール	0.5	0.5

【0041】表5より、UV炎症モデルにおけるピセアタンノールの優れた抗炎症効果が確認された。

#### 【0042】試験例6

7週齢のBa1b/c系雄性マウスの背部を剃毛し、7%の塩化ピクリル/アセトン・オリーブ油(4:1)溶液100 $\mu$ lを塗布して感作させた。感作6日後に1%の塩化ピクリル/アセトン・オリーブ油(4:1)溶液20 $\mu$ lを右耳介両面に塗布してアレルギー炎症を惹起させた。惹起24時間後に屠殺し、両耳介切断後パンチ( $\phi$ =7mm)にて打ち抜き、左右の耳介片の重量を測定し、その差を浮腫量とした。尚、惹起前日、惹起時、惹起6時間後に100mMピセアタンノールのエタノール溶

液（サンプル）を20 $\mu$ lずつ右耳介に塗布し、対象群は被験物質の代わりに溶媒（エタノール）のみを塗布した。その結果を表6に示す。

\*【0043】  
【表6】

\*

	耳介重量 (mg)	阻害率 (%)
無感作, 無処理	4.0	100
感作, 惹起	10.1	0
感作, 惹起+ピセアタンノール	* 7.9	36

\* p < 0.01

【0044】表6より、アレルギー炎症モデルにおけるピセアタンノールの優れた抗炎症効果が確認された。

※圧縮成形し、一錠200mgの錠剤を得た。

【0046】

【0045】実施例1

【表7】

下記の処方に従って各成分を均一に混合し、打錠機にて※

本化合物a (表2)	10 g
コーンスターチ	30 g
澱粉	30 g
カルボキシメチルセルロース	5 g
マグネシウムステアレート	5 g
乳糖	20 g

計 100 g

【0047】実施例2

★剤を得た。

下記の処方に従って各成分を均一に混合し、ねつ和し

【0048】

た。押し出し造粒機により造粒後乾燥し、篩別して顆粒★

【表8】

本化合物b (表2)	10 g
結晶セルロース	50 g
10%ヒドロキシプロピルセルロース	40 g
エタノール溶液	

計 100 g

【0049】実施例3

☆【0050】

常法により下記組成のものをポンベに詰め、噴霧剤を製造した。

【表9】

☆

本化合物a (表2)	1 g
オレイン酸	3 g
フレオン11	1.2 g
フレオン12	2.5 g
フレオン114	1.3 g

計 9 g

【0051】実施例4

【0052】

下記の処方により各成分を均一に混合し、軟膏剤を得た。

【表10】

本化合物c (表2)	10 g
スクワラン	20 g
グリセリン	20 g
セチルアルコール	5 g
マグネシウムステアレート	3 g
プロピレングリコール	5 g
水	20 g

11  
エタノール

12  
7 g

計 90 g

【0053】

【発明の効果】本発明のリボキシゲナーゼ阻害剤は、優れたリボキシゲナーゼ阻害作用を有し、抗炎症剤、抗アレルギー剤等の医薬として有用である。従って、気管支

炎、喘息、アレルギー性鼻炎、痛風、関節炎、腎炎、肝炎、乾せん、じんましん、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎等の予防・治療に広く用いることができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/22	A D A	9454-4 C		
(72) 発明者 矢田 幸博			(72) 発明者 芋川 玄爾	
栃木県芳賀郡二宮町久下田西1丁目115-1			栃木県宇都宮市氷室町1022-89	